

ОБЗОР

УДК 616.036.8

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ НЕБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ КАК ПРИЧИНА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ. Часть II. МИКОЗЫ*И.Б.Акинфиев, Д.Н.Кубрак, И.П.Балмасова, И.В.Шестакова, Н.Д.Ющук*

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

OPPORTUNISTIC INFECTIONS NONBACTERIAL NATURE AS THE CAUSE OF DEATH IN HIV INFECTED PATIENTS. Part II. MYCOSIS*I.B.Akinfiev, D.N.Kubrak, I.P.Balmasova, I.V.Shestakova, N.D.Yushchuk*

Moscow State University of Medicine & Dentistry named by A.I.Evdokimov, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Вторая часть обзора литературы, посвященного анализу причин летальных исходов, обусловленных оппортунистическими инфекциями небактериальной природы у больных с ВИЧ/СПИД, включает сведения о роли в этой актуальной проблеме патогенных грибов родов *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Candida*. С точки зрения современного подхода отмечается значение расширения спектра условно-патогенных видов, причастных к развитию микотической генерализованной патологии, а также поиску входных ворот возбудителей и условий их диссеминации, в первую очередь связанной с иммунными механизмами. Кратко охарактеризовано значение сопутствующих инфекционных процессов, как и сочетания самих микозов, показаны некоторые достижения последних лет в лабораторной диагностике микозов. Проведенный анализ нацеливает исследователей на поиск оптимальных способов прогнозирования возможных летальных исходов оппортунистических микозов у больных с ВИЧ/СПИД.

Ключевые слова: токсоплазмоз, цитомегаловирусы, иммунодефицит.

The second part of the literature review, on the analysis of the causes of deaths arising from nonbacterial opportunistic infections of the HIV/AIDS patients, includes the information about the role in this urgent problem of pathogenic fungi genera *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Candida*. In the point of view of the modern approach the importance of expanding the range of conditionally pathogenic species implicated in the development of generalized mycotic pathology, as well as finding the entrance gate of pathogens and conditions of their dissemination primarily associated with immune mechanisms are noted. There is also summarized the value of the accompanying infectious processes and a combination of mycosis themselves. There are showed some of the recent years achievements in laboratory diagnosis of mycosis. The analysis focuses on finding the best ways for researchers to predict the possible deaths of opportunistic mycoses of the HIV/AIDS patients.

Key words: toxoplasmosis, cytomegalovirus, immunodeficiency.

Микозы — достаточно распространенная группа инфекций, вызванных большим разнообразием видов (более 500) как патогенных, так и условно-патогенных грибов. Грибы принадлежат к эукариотам растительного происхождения. Помимо высокого уровня клеточной организации, для этих микроорганизмов характерно морфологическое разнообразие, сложные жизненные циклы, половые и бесполое фазы размножения [1, 2].

На ранних стадиях основного заболевания отмечают поверхностное поражение грибами кожи и слизистых оболочек, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции — инвазивные поражения. Встречаемость микотических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц колеблется от 23,8 до 90,1%. Сочетание двух и более клинических разновидностей микотической и вирусной патологий наблюдают у 87,8% больных [3].

Клинические признаки микозов часто неспецифичны, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Это связано, в частности, с тем, что серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением [4].

Довольно часто инфекционный процесс микотической природы начинается с поражения дыхательных путей. Так, исследование микробиома дыхательного тракта у довольно большого контингента показало более частую встречаемость пневмоцист и других грибов в легких больных с ВИЧ-инфекцией, а причиной их патогенетической роли становится нарушение состава микробных ассоциаций по мере развития инфекционного процесса [5].

Пневмоцисты как оппортунисты и причина летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией.

Пневмоцисты — оппортунистический грибковый патоген, являющийся одной из самых частых причин летальной пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. Несмотря на проведение антиретровирусной терапии (АРВТ), которое позволило снизить частоту развития оппортунистических инфекций в целом, пневмоцистная пневмония остается довольно значимой причиной летальности у ВИЧ-инфицированных больных [6]. В США, например, пневмоцистная пневмония сопровождает СПИД примерно в 10–20% случаев и до сих пор продолжает привлекать серьезное внимание исследователей [7].

Дело в том, что пневмоцистная пневмония остается важной проблемой и в эру антиретровирусной терапии, а на ее эпидемиологию влияют холодовой климатический фактор и высокий уровень загрязнения воздушной среды [8]. Особенно важной эта проблема становится в индустриально развитых странах [9].

Что касается видового состава возбудителей пневмоцистной пневмонии, то среди них в первую очередь называют *Pneumocystis jirovecii* — убиквитарный патоген, относящийся к грибам и вызывающий интерстициальную пневмонию у больных с ВИЧ/СПИД [10, 11]. В последние годы установлено, что относительно часто возбудителем пневмонии является не *Pneumocystis jirovecii*, а другой гриб — *Pneumocystis jiroveci* [12].

Оппортунистическая инфекция, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается в 12,6% случаев [13] и является довольно частой причиной летальных исходов даже в отсутствие ВИЧ-инфекции, особенно в тех случаях, когда она сочетается с вирусом простого герпеса или цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [14]. Наименее благоприятное течение пневмоцистная пневмония, вызванная *P. jirovecii*, приобретает при коинфекции *M. tuberculosis* [15]. Отмечено, что в последние годы возрастает число лекарственно устойчивых штаммов *P. jirovecii*, что еще больше усугубляет эту проблему [16]. Есть сведения, что развитие пневмонии, вызванной *P. jirovecii*, ассоциировано с мутацией генов дигидроптероатсинтазы и дигидрофолатредуктазы [17].

Помимо генетически обусловленного механизма, факторами риска летального исхода при пневмонии, вызванной *P. jirovecii*, является возраст старше 50 лет, в то время как при проведении антиретровирусной терапии риск снижается [18]. Более того, низкая приверженность к АРТ является важным фактором риска развития пневмоцистной пневмонии [19].

Наиболее значимым фактором риска развития этой инфекции в целом служит снижение числа CD4+ клеток ниже 200 клеток/мкл [10, 11, 12, 20], а также высокая вирусная нагрузка ВИЧ [21]. Развитие этой оппортунистической инфекции способствует клиническим проявлениям пневмонии, вызванной другим оппортунистом — ЦМВ [12, 21], хотя есть и альтернативная точка зрения, согласно которой ЦМВИ не влияет на прогноз пневмоцистной пневмонии [22]. Пневмоцистная инфекция нередко сочетается с туберкулезом [23–25].

Развитие пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции не имеет каких-либо выраженных клинических особенностей при сравнении с таковой в отсутствие ВИЧ [26]. Заболевание проявляется сухим кашлем, лихорадкой, тахипноэ, тахикардией, прогрессирующей одышкой, акроцианозом, возможно отделение белой пенистой мокроты, наличие сухих, реже влажных хрипов [27].

В процессе диагностики пневмоцистную пневмонию необходимо дифференцировать с бактериальной пневмонией, легочным туберкулезом и другими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями легких [11]. Следует подчеркнуть, что особое дифференциально-диагностическое значение имеет компьютерная томография, которая выявляет характерные изменения в легких при пневмоцистной пневмонии

и позволяет дифференцировать ее от легочного туберкулеза и бактериальной пневмонии [28].

Значительно сложнее обстоит вопрос с диагностикой внелегочных проявлений пневмоцистоза [29]. Так, описаны случаи прогрессирующего генерализованного пневмоцистоза с поражением не только легких, но и печени, селезенки, лимфатических узлов, стенки тонкой кишки [30].

Будущее значение в диагностике пневмоцистоза имеет полимеразная цепная реакция (ПЦР) [11], в том числе ПЦР в реальном времени [31]. В последние годы альтернативу этому методу за рубежом составила петлевая изотермическая амплификация (Loop mediated isothermal amplification, LAMP). Метод LAMP позволяет проводить молекулярную диагностику существенно дешевле и быстрее, по сравнению с ПЦР, и стал широко применяться в диагностике как пневмоцистной пневмонии, так внелегочного пневмоцистоза [32]. Диагнозу пневмоцистной пневмонии может способствовать также обнаружение в сыворотке крови полисахарида бета-D-глюкана, входящего в состав клеточной стенки гриба-возбудителя [33].

Таким образом, наибольшие проблемы, связанные с прогнозированием летального характера пневмоцистоза, определяются расширением в последние годы видового состава возбудителей, которое не всегда предусматривается при лабораторном подтверждении диагноза в отечественном здравоохранении, значением сопутствующих инфекционных процессов и плохо диагностируемой внелегочной локализацией патологического процесса.

Криптококки как оппортунисты и причина летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией. Если пневмоцистоз как грибковое заболевание, характеризующееся высокой летальностью, тесно связан с патологией легких, то существует целая группа микозов с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС), которые вызываются оппортунистическими (дрожжеподобными, мицелиальными) грибами [34].

Интересно, что начало антиретровирусной терапии ведет иногда к парадоксальному эффекту — проявлению оппортунистических инфекций, в частности, криптококкового менингита, который начинался с абдоминального поражения (болевого синдрома, поражения толстого кишечника и абдоминальной лимфаденопатии), а затем приводил к поражению ЦНС [35]. При этом криптококковый менингит — предиктор летального исхода у больных с ВИЧ-инфекцией в начале терапии [36].

Криптококкоз — грибковое заболевание, наиболее частыми возбудителями которого у больных с ВИЧ-инфекцией служат два вида из семи представителей этого рода базидиомицетов — *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* [37]. Это легочное заболевание, которое по мере диссеминации возбудителя приводит к развитию менингита или менингоэнцефалита [38]. В связи с этим у криптококковой инфекции две основные формы — легочная и менингеальная [39]. Заболевание возникает на фоне иммунодефицита, в том числе у больных с ВИЧ/СПИД. При этом криптококкоз, обусловленный *C. gattii*, труднее поддается лечению [38], а *C. neoformans* обладает большим тропизмом к спинномозговой жидкости. Таким образом, криптококкоз — первично респираторная инфекция, вызываемая дрожжевыми грибами, попадающими в организм человека чаще всего при вдыхании птичьих экскретов [40].

Развитие криптококкового менингоэнцефалита происходит на фоне глубокого Т-клеточного дефицита. В формировании устойчивости к *C. neoformans* принимают участие В-лимфоциты, IgM и полиморфизм Fcγ-рецептора [41]. Ключевыми протективными компонентами при криптококковом менингоэнцефалите являются ИЛ-6, ИФНγ, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, хемокины MCP-1, MIP-1α, CSF. Криптококк-специфичные Th1 лимфоциты и моноциты мигрируют в центральную нервную систему, способствуя активации макрофагальных клеток микроглии и развитию иммуновосстановительного воспалительного синдрома (IRIS), что происходит при проведении антиретровирусной терапии [42].

CD4+ Т-лимфоцитарный ответ на грибы рода *Cryptococcus* является определяющим для тяжести течения и исхода криптококкового менингита у больных с ВИЧ-инфекцией, в то время как высокое соотношение ИФНγ/ФНОα ассоциировано с выживанием при данной оппортунистической инфекции [43].

Криптококковый менингоэнцефалит в эру антиретровирусной терапии — вторая по частоте причина летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов. Это обычно подострая или хроническая болезнь, но может иметь и фульминантное течение, сопровождается лихорадкой, головной болью, депрессией. Инфекционный процесс затрагивает субарахноидальное пространство и паренхиму мозга при скудости воспалительных проявлений, в спинномозговой жидкости при этом содержится большое количество элементов гриба. Без лечения

инфекция заканчивается летально, отсюда потребность в своевременной диагностике и терапии [44].

Криптококковый менингоэнцефалит проявляется лихорадкой (75%), головной болью (62,5%), тошнотой, рвотой, повышением внутричерепного давления, нарушением сознания [36, 45]. Менингеальные знаки отмечались только в 40% случаев. Частота летальных исходов составляла 45,9% [45]. Предикторами летального исхода при криптококковом менингите служат принадлежность к мужскому полу, отсутствие АРВТ, падение числа CD4+ клеток ниже 50 клеток/мкл [46]. На риск летального исхода при криптококкозе влияют возраст, число CD4+ клеток, проведение антиретровирусной терапии. Существуют сведения о генетической основе, определяющей развитие летального исхода примерно у трети больных с признаками СПИД и оппортунистической инфекции, вызванной *S. neoformans* [47].

При криптококкозе могут поражаться не только ЦНС и легкие, но и любые органы и ткани [48]. Например, поражение криптококками костно-суставного аппарата является редкостью, но, тем не менее, довольно обстоятельно описано в литературе [49].

В ходе лабораторной диагностики криптококкоза предлагается обязательное тестирование больных с ВИЧ-инфекцией на наличие в крови криптококковых антигенов при числе CD4+ клеток менее 200 клеток/мкл [50]. Более того, при падении числа CD4+ клеток ниже 200 клеток/мкл довольно часто отмечается не только криптококковая антигемия, но и антигенурия [51].

Обнаружение антигенов *Cryptococcus neoformans* хроматографическим методом (Lateral flow assay) является очень перспективным с диагностической точки зрения [52]. Чувствительность метода обнаружения антигенов *Cryptococcus neoformans* при криптококковом менингите составляет 90% [53]. Кроме того, в диагностике оппортунистической инфекции, вызванной *S. neoformans*, важную роль играет обнаружение молекул-маркеров, например, 1,3-β-глюкана — компонента клеточной стенки этих микроорганизмов [54].

Из анализа данных литературы следует, что при криптококкозе принципиально возможно прогнозирование криптококкового менингоэнцефалита как причины летального исхода на более ранней стадии легочного поражения, отсюда огромное значение приобретает ранняя диагностика этой патологии с учетом возможности обнаружения

криптококков в крови и моче ВИЧ-инфицированных пациентов, а также расширения в современных условиях видового состава возбудителей.

Кандиды как оппортунисты и причина летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией. Спектр оппортунистических грибковых инфекций у иммунокомпromетированных пациентов довольно широк и включает, помимо пневмоцист и криптококков, представителей родов *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Torulopsis*, *Trichosporon* и др. [55, 56].

Из всех микотических поражений при ВИЧ-инфекции наиболее часто выявляют кандидоз [10, 57]. В связи с тем, что у ВИЧ-инфицированных лиц обычно имеется клеточно-функциональный «дисбаланс» иммунной системы, у них также регистрируются заболевания, вызываемые плесневыми грибами (аспергиллами, пенициллами, мукорами) [58].

Риск развития кандидоза и рост резистентности к традиционной антимикотической терапии находятся в прямой зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. Кандидоз слизистых оболочек является ранним проявлением ВИЧ-инфекции и имеет место у 48–85% инфицированных. Кандидоз с поражением пищевода, трахеи, бронхов, легких наблюдали у 19,4% пациентов, при этом поражение трахеи и бронхов отмечали у 11,3%. Данные варианты кандидоза обычно обнаруживали у больных на стадии СПИД, преимущественно при CD4-лимфоцитах менее 200 клеток/мкл. Частота выявляемости орального кандидоза при CD4-лимфоцитах 200–500 клеток/мкл составляла — 33%, при CD4 менее 100 клеток/мкл — 44%, а летальность от генерализованного кандидоза — 3,3% [10].

У ВИЧ-инфицированных пациентов частота носительства кандид в полости рта достигает 80%, тогда как у практически здоровых она составляет 46–51%. У 49% носителей кандид в смывах со слизистых обнаруживают патогенетически значимую нитчатую форму гриба (псевдомицелий). Особенностью клиники кандидоза у ВИЧ-инфицированных является редкое поражение кожи и ногтей при высокой частоте локализации процесса в ротоглотке и пищеводе [59].

Наличие орального кандидоза у ВИЧ-позитивных лиц, а также его сочетание с туберкулезом [60] является индикатором перехода ВИЧ-инфицированности в клиническую стадию заболевания СПИД. Генерализованный кандидоз отмечается у 24% больных в стадии СПИД, из них у 18% он был вызван *S. albicans*, а у 6% — *S. tropicalis* [61].

Кандидозное поражение ротовой полости и последующее развитие инвазивной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается обычно при падении числа CD4+ клеток ниже 200 клеток/мкл [62].

Развитие инвазивных микозов чаще всего бывает связано с *Candida albicans*; в последние годы возрастает этиологическая роль инвазивных инфекций, вызванных *Candida glabrata*, а также грибами рода *Aspergillus* [63, 64].

Candida albicans чаще всего служит причиной кандидемии на фоне нейтропении и орофарингеального кандидоза у больных с ВИЧ-инфекцией с низким числом CD4+ клеток [65]. Установлено выраженное генетическое разнообразие изолятов *C. albicans* у больных с ВИЧ-инфекцией [66]. В чувствительности к этой инфекции определенная роль принадлежит и генетическим факторам организма-хозяина, в частности, генам, отвечающим за аутофагию (внутриклеточное переваривание собственных клеточных органелл) [65]. Источником для диссеминации кандид и кандидемии чаще всего служит желудочно-кишечный тракт [67].

Дело в том, что иммунная система слизистых оболочек обладает некоторыми особенностями, которые в условиях ВИЧ-инфекции способствуют инвазии кандид. Установлено, среди $\gamma\delta$ + Т-лимфоцитов, заселяющих слизистые оболочки, у больных с ВИЧ-инфекцией и кандидозом преобладают V δ 1 TCR+ клетки, продуцирующие ИЛ-17 в ответ на *Candida albicans* под влиянием дендритных клеток, обработанных грибковыми антигенами. *C. albicans* побуждают дендритные клетки к высвобождению ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-23. Последний цитокин особенно важен для продукции ИЛ-17 V δ 1 Т-клетками, которые не поражаются ВИЧ, с последующим развитием воспаления в ответ на инфекцию, вызванную *C. albicans* [68]. Преодоление кандидами воспалительного барьера приводит к следующему этапу иммунного процесса с участием Т-хелперов 1-го типа. Th1 играют наиболее важную защитную роль против местных и системных оппортунистических инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, однако именно эти клетки являются мишенями ВИЧ, а снижение их количества способствует грибковой инвазии [69].

Инвазивный кандидоз может проявляться остеоартритами, эндофтальмитами, менингитами, эндокардитами, перитонитами [68]. Кандидозное поражение нервной системы включает в себя: менингиты, менингоэнцефалиты, микро- и макроабсцессы, вас-

кулиты с тромбозами и инфарктами, аневризмы, вызванные грибами, субдуральные грибковые гранулемы спинного мозга, демиелинизацию, кровоизлияния и геморрагический некроз. Клиническое течение кандидозного менингита сходно с таковым при туберкулезе и криптококкозе [70]. Кроме обычных менингеальных симптомов, *Candida spp.* могут вызвать формирование абсцессов в ткани мозга, из содержимого которых выделяют культуры гриба. Описаны необычные клинические проявления кандидоза ЦНС в виде изолированных симптомов: нарушения координации, анизокории и симптомов менингизма [2, 71, 72]. Развитие кандидоза ЦНС происходит в результате гематогенной диссеминации при генерализованном процессе, реже — при инфицировании спинномозговой жидкости изолированно в результате различных манипуляций (спинномозговые пункции, перидуральная анестезия и др.) [34].

Критериями диагностики инвазивного кандидоза служат: однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38° С, или другие признаки генерализованной воспалительной реакции; кандидемия в сочетании с выявлением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций [4].

Таким образом, к настоящему времени исследователи уделяют достаточно много внимания развитию инвазивного кандидоза и его диагностике. Можно предположить, что с точки зрения прогнозирования такого характера инфекционного процесса будет иметь значение диагностика иммунных процессов в месте входных ворот возбудителя — слизистых оболочках бронхов и желудочно-кишечного тракта.

Заключение. Наиболее частыми возбудителями оппортунистических инфекций, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, служат цитомегаловирусы, токсоплазмы, пневмоцисты, криптококки, кандиды. При этом заболевания, вызванные тремя последними возбудителями, относятся к микозам.

Последние данные по изучению пневмоцистоза показывают, что с точки зрения летального исхода при пневмоцистозе у больных с ВИЧ/СПИД наибольшую угрозу представляет инфекционный процесс, вызванный *Pneumocystis jirovecii*, особенно в сочетании с туберкулезной коинфекцией.

При криптококкозе как оппортунистическом заболевании больных с ВИЧ/СПИД наибольшую

опасность для жизни пациента несет криптококковый менингоэнцефалит, особенно в отсутствие антиретровирусной терапии.

Представляет опасность и инвазивный кандидоз, вызываемый грибами рода *Candida*, видовой состав которых в последние годы приобрел значительные изменения. Входными воротами для воз-

будителя чаще всего служит слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта.

Факторы риска развития летальных исходов как микозов, так и других категорий небактериальных оппортунистических инфекций до конца не изучены и практически не учитываются при проведении профилактики их развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л., Кулага С.М. Аллергия и грибковые болезни. Руководство для врачей. — Луганск: Элтон-2. — 2005. — 520 с.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: БИНОМ. — 2008. — 480 с.
3. Корнишева В.Г., Могилева Е.Ю. Микозы при ВИЧ-инфекции // Пробл. мед. микологии. — 2013. — № 4. — С. 10–19.
4. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации: Методические рекомендации. — СПб, 2010. — 26 с.
5. Cui L., Lucht L., Tipton L., Rogers M.B., Fitch A., Kessinger C., Camp D., Kingsley L., Leo N., Greenblatt R.M., Fong S., Stone S., Dermard J.C., Kleerup E.C., Huang L., Morris A., Ghedin E. Topographic diversity of the respiratory tract mycobiome and alteration in HIV and lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 191, № 8. — P. 932–942.
6. Carmona E.M., Limper A.H. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia* // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2011. — Vol. 5, № 1. — P. 41–59.
7. D'Aignon L.C., Schofield C.M., Hospenthal D.R. *Pneumocystis pneumonia* // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 29, № 2. — P. 132–140.
8. Alvaro-Meca A., Palomares-Sancho I., Diaz A. *Pneumocystis pneumonia* in HIV-positive patients in Spain: epidemiology and environmental risk factors // *J. Int. AIDS Soc.* — 2015. — Vol. 18, № 1. — P. 19906–19915.
9. Morris A., Lundgren J.D., Masur H., Walzer P.D., Hanson D.L., Frederick T., Huang L., Beard C.B., Kaplan J.E. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia* // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 10, № 10. — P. 1713–1720.
10. Bottaro E. *Pneumocystis carinii pneumonia* in AIDS. New concepts for an old problem // *Medicina (B. Aires)*. — 1999. — Vol. 59, № 2. — P. 187–194.
11. González-García J., Rubio García R., Antela López A., García Alcaide F. *Pneumocystis carinii pneumonia* and HIV infection: diagnosis and treatment // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 1998. — Vol. 16, № 1. — P. 36–44.
12. Polaczek M.M., Zych J., Oniszh K., Szopiński J., Grudny J., Roszkowski-Śliż K. *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients with cytomegalovirus co-infection. Two case reports and a literature review // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2014. — Vol. 82, № 5. — P. 458–466.
13. Mane A., Gujar P., Chandra J., Lokhande R. *Pneumocystis jirovecii* infection and the associated dihydropteroate synthase (DHPS) and dihydrofolate reductase (DHFR) mutations in HIV-positive individuals from Pune, India // *Mycopathologia*. — 2015. — Vol. 179, № 1–2. — P. 141–145.
14. Fillatre P., Chevrier S., Revest M., Gacouin A., Jouneau S., Leroy H., Robert-Gangneux F., Minjolle S., Le Tulzo Y., Tattevin P. Human herpes virus co-infection is associated with mortality in HIV-negative patients with *Pneumocystis jirovecii pneumonia* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 32, № 2. — P. 189–194.
15. Sheikholeslami M.F., Sadraei J., Farnia P. Co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Pneumocystis jirovecii* in the Iranian patients with human immunodeficiency virus // *Jundishapur. J. Microbiol.* — 2015. — Vol. 8, № 2. — e17254.
16. Sheikholeslami M.F., Sadraei J., Farnia P. Dihydropteroate synthase gene mutation rates in *Pneumocystis jirovecii* strains obtained from Iranian HIV-positive and non-HIV-positive patients // *Med. Mycol.* — 2015. — Vol. 53, № 4. — P. 361–368.
17. Deng X., Zhuo L., Lan Y., Dai Z., Chen W.-S., Cai W., Kovacs J.A., Ma L. Mutational analysis of *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase genes in HIV-infected patients in China // *J. Clin. Microbiol.* — 2014. — Vol. 52, № 11. — P. 4017–4019.
18. López-Sánchez C., Falcó V., Burgos J. Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in the HAART era: experience in a university hospital and review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94, № 12. — e681.
19. Chow J.Y., Alsan M., Armstrong W., Navarro J., Martín M., Curran A., Miguel L., Ocaña I., Ribera E., Crespo M., Almirante B. Risk factors for AIDS-defining illnesses among a population of poorly adherent people living with HIV/AIDS in Atlanta, Georgia // *AIDS Care*. — 2015. — Vol. 27, № 7. — P. 844–848.
20. Rey A., Losada C., Santillán J., Fiorentini F., Schiaffino M., Peroni H.J., Giunta D., Barcán L., Waisman G. *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with and without HIV: a comparison // *Rev. Chilena Infectol.* — 2015. — Vol. 32, № 1. — P. 77–82.

21. Chuganji E., Abe T., Kobayashi H., Nakano N., Kanai T., Ohara G., Takayashiki N., Noguchi M., Morishita Y., Aoki M., Tokuda Y. Fatal pulmonary co-infection with pneumocystis and cytomegalovirus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome // Intern. Med.— 2014.— Vol. 53, № 14.— P. 1575–1578.
22. Kim T., Moon S.M., Sung H. Outcomes of non-HIV-infected patients with Pneumocystis pneumonia and concomitant pulmonary cytomegalovirus infection // Scand. J. Infect. Dis.— 2012.— Vol. 44, № 9.— P. 670–677.
23. Каражас Н.В., Кравченко А.В., Пархоменко Ю.Г. Токмалаев А.К., Ермак Т.Н., Груздев Б.М., Тышкевич О.А., Самитова Э.П. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидем. инфекц. болезни.— 2008.— № 3.— С. 34–38.
24. Токмалаев А.К., Ермак Т.Н., Груздев Б.М., Самитова Э.П. Случаи сочетания пневмоцистной пневмонии с диссеминированным туберкулезом легких у больных ВИЧ-инфекцией // Вестн. Рос. универ. дружбы народов.— 2007.— № 1.— С. 81–83.
25. Ермак Т.Н., Литвинова Н.Г., Самитова Э.П., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Пневмоцистная пневмония в сочетании с туберкулезом как первые клинические проявления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (заметка из практики) // Тер. архив.— 2005.— № 11.— С.21–23.
26. Calderón E.J., Gutiérrez-Rivero S., Durand-Joly I., Dei-Cas E. Pneumocystis infection in humans: diagnosis and treatment // Expert Rev. Anti Infect. Ther.— 2010.— Vol. 8, № 6.— P. 683–701.
27. Петрович И.В., Голобородько Н.В. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов: Пособие для практических врачей.— Минск: БелМАПО.— 2004.— 24 с.
28. Atwal S.S., Puranik S., Madhav R.K., Ksv A., Sharma B.B., Chand U. High resolution computed tomography lung spectrum in symptomatic adult HIV-positive patients in South-East Asian Nation // J. Clin. Diagn. Res.— 2014.— Vol. 8, № 6.— P. 12–16.
29. Karam M.B., Mosadegh L. Extra-pulmonary Pneumocystis jiroveci infection: a case report // Braz. J. Infect. Dis.— 2014.— Vol. 18, № 6.— P. 681–685.
30. Майская М.Ю., Пантелеев А.М., Карев В.Е. Генерализованный пневмоцистоз при ВИЧ-инфекции // Архив патол.— 2014.— Т. 76, № 2.— С. 36–39.
31. Robert-Gangneux F., Belaz S., Revest M. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study // J. Clin. Microbiol.— 2014.— Vol. 52, № 9.— P. 3370–3376.
32. Nakashima K., Aoshima M., Ohkuni Y. Loop-mediated isothermal amplification method for diagnosing Pneumocystis pneumonia in HIV-uninfected immunocompromised patients with pulmonary infiltrates // J. Infect. Chemother.— 2014.— Vol. 20, № 12.— P. 757–761.
33. Salerno D., Mushatt D., Myers L. Serum and bal beta-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV positive patients // Respir. Med.— 2014.— Vol. 108, № 11.— P. 1688–1695.
34. Говорова Д.В., Панасюк Е.Л. Микозы центральной нервной системы // Профілактична медицина.— 2013.— Т. 21, № 3–4.— С. 71–77.
35. Musubire A.K., Meya D.B., Lukande R. Gastrointestinal cryptococcoma — Immune reconstitution inflammatory syndrome or cryptococcal relapse in a patient with AIDS? // Med. Mycol. Case Rep.— 2015, Vol. 8.— P. 40–43.
36. Liu L., Zhang R., Tang Y., Lu H. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalus // Biosci. Trends.— 2014.— Vol. 8, № 6.— P. 327–332.
37. Idnurm A., Lin X. Rising to the challenge of multiple Cryptococcus species and the diseases they cause // Fungal Genet. Biol.— 2015.— Vol. 78.— P. 1–6.
38. Franco-Paredes C., Womack T., Bohlmeier T. Management of Cryptococcus gattii meningoencephalitis // Lancet Infect. Dis.— 2015.— Vol. 15, №3.— P. 348–355.
39. Yoshida K., Shoji H., Niki Y. Cryptococcosis // Nihon Rinsho.— 2008.— Vol. 66, № 12.— P. 2350–2355.
40. van Spil W.E., Nooijen S., de Jong P.Y. Cryptococcal meningitis // Ned. Tijdschr. Geneesk.— 2015.— Vol. 159.— A8478.
41. Rohatgi S., Pirofski L.A. Host immunity to Cryptococcus neoformans // Future Microbiol.— 2015.— Vol. 10.— P. 565–581.
42. Jarvis J.N., Meintjes G., Bicanic T. et al. Cerebrospinal fluid cytokine profiles predict risk of early mortality and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis // PLOS Pathog.— 2015.— Vol. 11, № 4.— e1004754.
43. Jarvis J.N., Casazza J.P., Stone H.H. The phenotype of the Cryptococcus-specific CD4+ memory T-cell response is associated with disease severity and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis // J. Infect. Dis.— 2013.— Vol. 207, № 12.— P. 1817–1828.
44. Orsini J., Blaak C., Mahmoud D., Young-Gwang J. Massive cerebral edema resulting in brain death as a complication of Cryptococcus neoformans meningitis // J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.— 2015.— Vol. 5, № 1.— P. 26098–26101.
45. Assogba K., Belo M., Wateba M.I. Neuromeningeal cryptococcosis in sub-Saharan Africa: Killer disease with sparse data // J. Neurosci. Rural Pract.— 2015.— Vol. 6, № 2.— P. 221–224.
46. Baldassarre R., Mdodo R., Omonge E. Mortality after clinical management of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Kenya // East Afr. Med. J.— 2014.— Vol. 91, № 5.— P. 145–151.
47. Brown J.C., Nelson J., VanderSluis B. Unraveling the biology of a fungal meningitis pathogen using chemical genetics // Cell.— 2014.— Vol. 159, № 5.— P. 1168–1187.

48. Botnaru V., Rusu D., Haidarli I. Cryptococcosis a common fungal infection in immunosuppressed patient // *Pneumologia*.— 2014.— Vol. 63, № 3.— P. 159–163.
49. Shah N.B., Shoham S., Nayak S. Cryptococcus neoformans prosthetic joint infection: case report and review of the literature // *Mycopathologia*.— 2015.— Vol. 179, № 3–4.— P. 275–278.
50. Katchanov J., Jefferys L., Tominski D. Cryptococcosis in HIV-infected hospitalized patients in Germany: Evidence for routine antigen testing // *J. Infect.* — 2015. — Vol. 71, № 1.— P. 110–116.
51. Magambo K.A., Kalluvya S.E., Kapoor S.W. Utility of urine and serum lateral flow assays to determine the prevalence and predictors of cryptococcal antigenemia in HIV-positive outpatients beginning antiretroviral therapy in Mwanza, Tanzania // *J. Int. AIDS Soc.*— 2014.— Vol. 17, № 1.— P. 19040–19045.
52. Boulware D.R., Rolfes M.A., Rajasingham R. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast // *Emerg. Infect. Dis.*— 2014.— Vol. 20, № 1.— P. 45–53.
53. Opota O., Desgraz B., Kenfak A. Cryptococcus neoformans meningitis with negative cryptococcal antigen: Evaluation of a new immunochromatographic detection assay // *New Microbes New Infect.*— 2014.— Vol. 4.— P. 1–4.
54. Rhein J., Bahr N.C., Morawski B.M. Detection of high cerebrospinal fluid levels of (1→3)- β -D-glucan in cryptococcal meningitis // *Open Forum Infect. Dis.*— 2014.— Vol. 1, № 3.— P. 105.
55. Connolly J.E., McAdams H.P., Erasmus J.J., Rosado-de-Christenson M.L. Opportunistic fungal pneumonia // *J. Thorac. Imaging*.— 1999.— Vol. 14, № 1.— P. 51–62.
56. Brocheriou C., Badillet G., Gluckman E. Mycotic infection in immunosuppressed patients. An anatomopathologic study // *Ann. Pathol.*— 1990.— Vol. 10, № 2.— P. 99–108.
57. Воробьева Н.Н., Мышкина О.К., Рысинская Т.К., Сумливая О.Н. Микоз как оппортунистическое заболевание при ВИЧ-инфекции // Современная микология в России. Первый съезд микологов России: Тезисы докладов/ Под ред. Ю.Т. Дьякова.— 2002.— С. 380.
58. Ampel N.M. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection // *Emerg. Infect. Dis.*— 1996.— Vol. 2, № 2.— P. 109–116.
59. Тертышников В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика некоторых микозов у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в условиях пенитенциарной системы // *Успехи совр. естеств.*— 2008.— № 10.— С. 51–55.
60. Talib S.H., Singh J. A study of interrelationship of 60 HIV positive cases with coexistent oral candidosis and tuberculosis // *Indian J. Pathol. Microbiol.*— 1997.— Vol. 40, № 3.— P. 377–382.
61. Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Улюкин И.Н. Микозы у детей с ВИЧ-инфекцией // Современная микология в России. Первый съезд микологов России. Тезисы докладов / Под ред. Ю.Т. Дьякова.— 2002.— С. 380.
62. Berberi A., Noujeim Z., Aoun G. Epidemiology of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients and CD4+ counts // *J. Int. Oral Health*.— 2015.— Vol. 7, № 3.— P. 20–23.
63. Richardson M.D. Changing patterns and trends in systemic fungal infections // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2005.— Vol. 56, № 1.— P. 5–11.
64. Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Хронический инвазивный аспергиллез легких у больных в Санкт-Петербурге // *Пробл. мед. микологии*.— 2009.— Т. 11, № 3.— С. 20–25.
65. Rosentul D.C., Plantinga T.S., Farcas M. Role of autophagy genetic variants for the risk of Candida infections // *Med. Mycol.*— 2014.— Vol. 52, № 4.— P. 333–341.
66. Tay S.T., Chai H.C., Na S.L., Ng K.P. Molecular subtyping of clinical isolates of Candida albicans and identification of Candida dubliniensis Malaysia // *Mycopathologia*.— 2005.— Vol. 159, № 3.— P. 325–329.
67. Kullberg B.J., Oude Lashof A.M. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses // *Eur. J. Med. Res.*— 2002.— Vol. 7, № 5.— P. 183–191.
68. Chartier C., Hart E., Lefort A. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2006.— Vol. 57, № 3.— P. 384–410.
69. Zhang L., Huang Y., Liu Z. Dynamics of T-cell subsets and their relationship with oral and systemic opportunistic infections in HIV/AIDS patients during the first year of HAART in Guangxi, China // *J. Med. Virol.*— 2015.— Vol. 87, № 7.— P. 1158–1167.
70. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л., Кулага С.М. Грибковые болезни и их осложнения: Руководство для врачей.— М.: МИА.— 2010.— 688 с.
71. Ахмедова С.А., Донин И.М., Буслаева Т.Н. Исходы грибкового поражения ЦНС у детей первого года жизни // *Пробл. мед. микологии*.— 2001.— Т. 3, № 2.— С. 54–55.
72. Васильева Н.В., Хмельницкий О.К., Майская М.Ю., Тилева Е.А. Патоморфологические изменения в головном мозге у мышей, обусловленные воздействием различных штаммов криптококка // *Пробл. мед. микологии*.— 2003.— Т. 5, № 2.— С. 30–31.

References

1. Kulaga V.V., Romanenko I.M., Afonin S.L., Kulaga S.M. *Allergiya i gribkovihe bolezni* (Allergies and fungal diseases), Lugansk: Ehlton-2, 2005, 520 p.
2. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. *Gribkovihe infekcii* (Fungal infections), Moscow: BINOM, 2008, 480 p.
3. Kornisheva V.G., Mogileva E.Yu. *Probl. med. Mikologii*, 2013, No 4, pp. 10-19.
4. Vasiljeva N.V., Klimko N.N., Cinzerling V.A. *Diagnostika i lechenie invazivnihkh mikrobov: sovremennih rekomendacii* (Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: current recommendations), St. Petersburg, 2010, 26 p.
5. Cui L., Lucht L., Tipton L., Rogers M.B., Fitch A., Kessinger C., Camp D., Kingsley L., Leo N., Greenblatt R.M., Fong S., Stone S., Dermand J.C., Kleerup E.C., Huang L., Morris A., Ghedin E. Topographic diversity of the respiratory tract mycobiome and alteration in HIV and lung disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2015, vol. 191, No. 8, pp. 932-942.
6. Carmona E.M., Limper A.H. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia, *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2011, vol. 5, No. 1, pp. 41-59.
7. D'Avignon L.C., Schofield C.M., Hospenthal D.R. Pneumocystis pneumonia, *Semin. Respir. Crit. Care Med*, 2008, vol. 29, No. 2, pp. 132-140.
8. Alvaro-Meca A., Palomares-Sancho I., Diaz A. Pneumocystis pneumonia in HIV-positive patients in Spain: epidemiology and environmental risk factors, *J. Int. AIDS Soc*, 2015, vol. 18, No. 1, P. 19906-19915.
9. Morris A., Lundgren J.D., Masur H., Walzer P.D., Hanson D.L., Frederick T., Huang L., Beard C.B., Kaplan J.E. Current epidemiology of Pneumocystis pneumonia, *Emerg. Infect. Dis*, 2004, vol. 10, No. 10, pp. 1713-1720.
10. Bottaro E. Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. New concepts for an old problem, *Medicina (B Aires)*, 1999, vol. 59, No 2, pp. 187-194.
11. González-García J., Rubio García R., Antela López A., García Alcaide F. Pneumocystis carinii pneumonia and HIV infection: diagnosis and treatment, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*, 1998, vol. 16, No. 1, pp. 36-44.
12. Polaczek M.M., Zych J., Onisz K., Szopiński J., Grudny J., Roszkowski-Śliż K. Pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients with cytomegalovirus co-infection. Two case reports and a literature review, *Pneumonol. Alergol. Pol*, 2014, vol. 82, No. 5, pp. 458-466.
13. Mane A., Gujar P.P., Chandra J., Lokhande R. Pneumocystis jirovecii infection and the associated dihydropteroate synthase (DHPS) and dihydrofolate reductase (DHFR) mutations in HIV-positive individuals from Pune, India, *Mycopathologia*, 2015, vol. 179, No. 1-2, pp. 141-145.
14. Fillatre P., Chevrier S., Revest M., Gacouin A., Jouneau S., Leroy H., Robert-Gangneux F., Minjolle S., Le Tulzo Y., Tattevin P.P. Human herpes virus co-infection is associated with mortality in HIV-negative patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 2013, vol. 32, No. 2, pp. 189-194.
15. Sheikholeslami M.F., Sadraei J., Farnia P.P. Co-infection of Mycobacterium tuberculosis and Pneumocystis jirovecii in the Iranian patients with human immunodeficiency virus, *Jundishapur. J. Microbiol*, 2015, vol. 8, No. 2, e17254.
16. Sheikholeslami M.F., Sadraei J., Farnia P.P. Dihydropteroate synthase gene mutation rates in Pneumocystis jirovecii strains obtained from Iranian HIV-positive and non-HIV-positive patients, *Med. Mycol*, 2015, vol. 53, No. 4, pp. 361-368.
17. Deng X., Zhuo L., Lan Y., Dai Z., Chen W.-S., Cai W., Kovacs J.A., Ma L. Mutational analysis of Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase genes in HIV-infected patients in China, *J. Clin. Microbiol*, 2014, vol. 52, No. 11, pp. 4017-4019.
18. López-Sánchez C., Falcó V., Burgos J. Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia in the HAART era: experience in a university hospital and review of the literature, *Medicine (Baltimore)*, 2015, vol. 94, No. 12, e681.
19. Chow J.Y., Alsan M., Armstrong W. Navarro J., Martín M., Curran A., Miguel L., Ocaña I., Ribera E., Crespo M., Almirante B. Risk factors for AIDS-defining illnesses among a population of poorly adherent people living with HIV/AIDS in Atlanta, Georgia, *AIDS Care*, 2015, vol. 27, No. 7, pp. 844-848.
20. Rey A., Losada C., Santillán J., Fiorentini F., Schiaffino M., Peroni H.J., Giunta D., Barcán L., Waisman G. Pneumocystis jirovecii infection in patients with and without HIV: a comparison, *Rev. Chilena Infectol*, 2015, vol. 32, No. 1, pp. 77-82.
21. Chuganji E., Abe T., Kobayashi H., Nakano N., Kanai T., Ohara G., Takayashiki N., Noguchi M., Morishita Y., Aoki M., Tokuda Y. Fatal pulmonary co-infection with pneumocystis and cytomegalovirus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome, *Intern. Med*, 2014, vol. 53, No. 14, pp. 1575-1578.
22. Kim T., Moon S.M., Sung H. Outcomes of non-HIV-infected patients with Pneumocystis pneumonia and concomitant pulmonary cytomegalovirus infection, *Scand. J. Infect. Dis*, 2012, vol. 44, No. 9, pp. 670-677.
23. Karazhas N.V., Kravchenko A.V., Parkhomenko Yu.G., Tokmalaev A.K., Ermak T.N., Gruzdev B.M., Tihshkevich O.A., Samitova E.H. *Epidem. infekc. bolezni*, 2008, No. 3, pp. 34-38.
24. Tokmalaev A.K., Ermak T.N., Gruzdev B.M., Samitova E.H. *Vest. Ros. univ. druzhbih narodov*, 2007, No 1, pp. 81-83.
25. Ermak T.N., Litvinova N.G., Samitova E.H., Kravchenko A.V. *Ter. Arkhiv*, 2005, No. 11, pp. 1-23.
26. Calderon E.J., Gutierrez-Rivero S., Durand-Joly I., Dei-Cas E. Pneumocystis infection in humans: diagnosis and treatment, *Expert. Rev. Anti Infect. Ther*, 2010, vol. 8, No. 6, pp. 683-701.

27. Petrovich I.V., Goloborodjko N.V. *Opportunisticheskie infekcii u VICH-inficirovannihk pacientov* (Opportunistic infections in HIV-infected patients), Minsk: BelMAPO, 2004, 24 p.
28. Atwal S.S., Puranik S., Madhav R.K. Ksv A., Sharma B.B., Chand U. High resolution computed tomography lung spectrum in symptomatic adult HIV-positive patients in South-East Asian Nation, *J. Clin. Diagn. Res*, 2014, vol. 8, No. 6, pp. 12-16.
29. Karam M.B., Mosadegh L. Extra-pulmonary Pneumocystis jiroveci infection: a case report, *Braz. J. Infect. Dis*, 2014, vol. 18, No. 6, pp. 681-685.
30. Mayjskaya M.Yu., Panteleev A.M., Karev V.E. Generalizovannihy pnevmocistoz pri VICH-infekcii, *Arkhiv patol*, 2014, vol. 76, No. 2, pp. 36-39.
31. Robert-Gangneux F., Belaz S., Revest M. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study, *J. Clin. Microbiol*, 2014, vol. 52, No. 9, pp. 3370-3376.
32. Nakashima K., Aoshima M., Ohkuni Y. Loop-mediated isothermal amplification method for diagnosing Pneumocystis pneumonia in HIV-uninfected immunocompromised patients with pulmonary infiltrates, *J. Infect. Chemother*, 2014, vol. 20, No. 12, pp. 757-761.
33. Salerno D., Mushatt D., Myers L. Serum and bal beta-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV positive patients, *Respir. Med*, 2014, vol. 108, No. 11, pp. 1688-1695.
34. Govorova D.V., Panasyuk E.L. Mikozih central'noy nervnoy sistemih, *Profilaktichna medicina*, 2013, vol. 21, No. 3-4, pp. 71-77.
35. Musubire A.K., Meya D.B., Lukande R. Gastrointestinal cryptococcoma — Immune reconstitution inflammatory syndrome or cryptococcal relapse in a patient with AIDS?, *Med. Mycol. Case Rep*, 2015, vol. 8, pp. 40-43.
36. Liu L., Zhang R., Tang Y., Lu H. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalus, *Biosci. Trends*, 2014, vol. 8, No. 6, pp. 327-332.
37. Idnurm A., Lin X. Rising to the challenge of multiple Cryptococcus species and the diseases they cause, *Fungal Genet. Biol*, 2015, vol. 78, pp. 1-6.
38. Franco-Paredes C., Womack T., Bohlmeier T. Management of Cryptococcus gattii meningoencephalitis, *Lancet Infect. Dis*, 2015, vol. 15, No. 3, pp. 348-355.
39. Yoshida K., Shoji H., Niki Y. Cryptococcosis, *Nihon Rinsho*, 2008, vol. 66, No 12, pp. 2350-2355.
40. van Spil W.E., Nooijen S., de Jong P.P.Y. Cryptococcal meningitis, *Ned Tijdschr Geneesk*, 2015. — vol. 159. — A8478.
41. Rohatgi S., Pirofski L.A. Host immunity to Cryptococcus neoformans, *Future Microbiol*, 2015, vol. 10, pp. 565-581.
42. Jarvis J.N., Meintjes G., Bicanic T. et al. Cerebrospinal fluid cytokine profiles predict risk of early mortality and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis, *PLOS Pathog*, 2015, vol. 11, No. 4, e1004754.
43. Jarvis J.N., Casazza J.P.P., Stone H.H. The phenotype of the Cryptococcus-specific CD4+ memory T-cell response is associated with disease severity and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis, *J. Infect. Dis*, 2013, vol. 207, No. 12, pp. 1817-1828.
44. Orsini J., Blaak C., Mahmoud D., Young-Gwang J. Massive cerebral edema resulting in brain death as a complication of Cryptococcus neoformans meningitis, *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, 2015, vol. 5, No. 1, pp. 26098-26101.
45. Assogba K., Belo M., Wateba M.I. Neuromeningeal cryptococcosis in sub-Saharan Africa: Killer disease with sparse data, *J. Neurosci. Rural Pract*, 2015, vol. 6, No. 2, pp. 221-224.
46. Baldassarre R., Mdodo R., Omonge E. Mortality after clinical management of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Kenya, *East Afr. Med. J*, 2014, vol. 91, No. 5, pp. 145-151.
47. Brown J.C., Nelson J., VanderSluis B. Unraveling the biology of a fungal meningitis pathogen using chemical genetics, *Cell*, 2014, vol. 159, No. 5, pp. 1168-1187.
48. Botnaru V., Rusu D., Haidarî I. Cryptococcosis a common fungal infection in immunosuppressed patient, *Pneumologia*, 2014, vol. 63, No. 3, pp. 159-163.
49. Shah N.B., Shoham S., Nayak S. Cryptococcus neoformans prosthetic joint infection: case report and review of the literature, *Mycopathologia*, 2015, vol. 179, No. 3-4, pp. 275-278.
50. Katchanov J., Jefferys L., Tominski D. Cryptococcosis in HIV-infected hospitalized patients in Germany: Evidence for routine antigen testing, *J. Infec*, 2015, vol. 71, No. 1, pp. 110-116.
51. Magambo K.A., Kalluvya S.E., Kapoor S.W. Utility of urine and serum lateral flow assays to determine the prevalence and predictors of cryptococcal antigenemia in HIV-positive outpatients beginning antiretroviral therapy in Mwanza, Tanzania, *J. Int. AIDS Soc.*, 2014, vol. 17, No 1, pp. 19040-19045.
52. Boulware D.R., Rolles M.A., Rajasingham R. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast, *Emerg. Infect. Dis*, 2014, vol. 20, No. 1, pp. 45-53.
53. Opota O., Desgraz B., Keniak A. Cryptococcus neoformans meningitis with negative cryptococcal antigen: Evaluation of a new immunochromatographic detection assay, *New Microbes New Infect*, 2014, vol. 4, pp. 1-4.
54. Rhein J., Bahr N.C., Morawski B.M. Detection of high cerebrospinal fluid levels of (1→3)-β-D-glucan in cryptococcal meningitis, *Open Forum Infect. Dis*, 2014, vol. 1, No. 3, pp. 105.
55. Connolly J.E., McAdams H.P.P., Erasmus J.J., Rosado-de-Christenson M.L. Opportunistic fungal pneumonia, *J. Thorac. Imaging*, 1999, Vol. 14, No. 1, pp. 51-62.

56. Brocheriou C., Badillet G., Gluckman E. Mycotic infection in immunosuppressed patients. An anatomopathologic study, *Ann. Pathol*, 1990, Vol. 10, No. 2, pp. 99-108.
57. Vorobjeva N.N., Mihshkina O.K., Rihsinskaya T.K. Sumlivaya. Mikoz kak oportunisticheskoe zabolevanie pri VICH-infekcii, *Sovremennaya mikologiya v Rossii (Modern Mycology in Russia)*, 2002, 380 p.
58. Ampel N.M. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection, *Emerg. Infect. Dis*, 1996, vol. 2, No 2, pp. 109–116.
59. Tertihshnikova V.V., *Uspekhi sovr. estestv*, 2008, No. 10, pp. 51-55.
60. Talib S.H., Singh J. A study of interrelationship of 60 HIV positive cases with coexistent oral candidosis and tuberculosis, *Indian J. Pathol. Microbiol*, 1997, vol. 40, No. 3, pp. 377-382.
61. Voronin E.E., Fomin Yu.A., Ulyukin I.N. *Pervihyj sjhezhd mikologov Rossii: Sovremennaya mikologiya v Rossii (The first Congress of mycologists Russia: Modern Mycology in Russia)*, Moscow, 2002, pp. 380.
62. Berberi A., Noujeim Z., Aoun G. Epidemiology of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients and CD4+ counts, *J. Int. Oral Health*, 2015, vol. 7, No. 3, pp. 20-23.
63. Richardson M.D. Changing patterns and trends in systemic fungal infections, *J. Antimicrob. Chemother*, 2005, vol. 56, No. 1, pp. 5–11.
64. Borzova Yu.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignatjeva S.M., Shurpickaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasiljeva N.V., Klimko N.N. *Probl. med. mikologii*, 2009, vol. 11, No. 3, pp. 20-25.
65. Rosentul D.C., Plantinga T.S., Farcas M. *Med, Mycol*, 2014, vol. 52, No. 4, pp. 333-341.
66. Tay S.T., Chai H.C., Na S.L., Ng K.P.P. Molecular subtyping of clinical isolates of *Candida albicans* and identification of *Candida dubliniensis* Malaysia, *Mycopathologia*, 2005, vol. 159, No 3, pp. 325-329.
67. Kullberg B.J., Oude Lashof A.M. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses, *Eur. J. Med. Res.*, 2002, vol. 7, No. 5, pp. 183-191.
68. Charlier C., Hart E., Lefort A. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years?, *J. Antimicrob. Chemother*, 2006, vol. 57, No. 3, pp. 384-410.
69. Zhang L., Huang Y., Liu Z. Dynamics of T-cell subsets and their relationship with oral and systemic opportunistic infections in HIV/AIDS patients during the first year of HAART in Guangxi, China, *J. Med. Virol*, 2015, vol. 87, No. 7, pp. 1158-1167.
70. Kulaga V.V., Romanenko I.M., Afonin S.L., Kulaga S.M. *Gribkovihe bolezni i ikh oslozhneniya (Fungal diseases and their complications)*, Moscow: MIA, 2010, 688 p.
71. Akhmedova S.A., Donin I.M., Buslaeva., *Probl. med. mikologii*, 2001, vol. 3, No. 2, pp. 54-55.
72. Vasiljeva N.V., Khmeljnitskiy O.K., Mayjskaya M.Yu., Tileva E.A. *Probl. med. mikologii*, 2003, vol. 5, No. 2, pp. 30-31.

Статья поступила 17.07.2015 г.

Контактная информация: Шестакова Ирина Викторовна, e-mail: rof.shestakova@yandex.ru

Коллектив авторов:

Акинфиев Илья Борисович — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. АБК, e-mail: akinfievib@yandex.ru;
Кубрак Дарья Николаевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. АБК, e-mail: darya-kubrak@mail.ru;
Балмасова Ирина Петровна — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний Научно-исследовательского медико-стоматологического института ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. АБК, e-mail: iri.balm@mail.ru;
Шестакова Ирина Викторовна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. АБК, e-mail: prof.shestakova@yandex.ru;
Ющук Николай Дмитриевич — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 4, (495) 631-25-44, e-mail: prof.uyshuk@gmail.com.